

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/064738 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C12N 15/87, C07K 14/775, A61K 47/48, 48/00, C07K 14/47, 16/18, 19/00
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/00613
- (22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/02621 1 mars 2000 (01.03.2000) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : DIATOS S.A. [FR/FR]; 166, boulevard de Montparnasse, F-75014 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : AVRAMEAS, Eustache [FR/FR]; 1, rue Sarasate, F-75015 Paris (FR). TERNYNCK, Thérèse [FR/FR]; 39, boulevard Garibaldi, F-75015 Paris (FR).
- (74) Mandataire : BREESE-MAJEROWICZ; 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).
- (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien

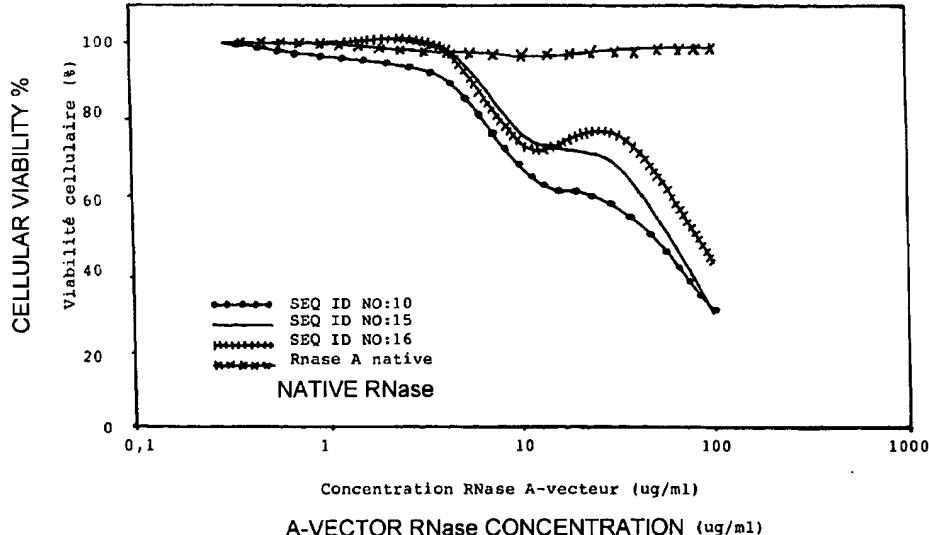
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HEPARIN-BINDING AMINO ACID SEQUENCES DERIVED FROM HUMAN PROTEINS FACILITATING PENETRATION OF A SUBSTANCE OF INTEREST INTO CELLS AND/OR CELL NUCLEI

(54) Titre : SEQUENCES D'ACIDES AMINES DERIVEES DES PROTEINES HUMAINES REAGISSANT AVEC L'HEPARINE FACILITANT LE TRANSFERT DE SUBSTANCES D'INTERET A L'INTERIEUR DES CELLULES ET/OU DES NOYAUX CELLULAIRES



WO 01/064738 A3



(57) Abstract: The invention concerns an amino acid sequence capable of facilitating penetration of a substance of interest into cells and/or cell nuclei, characterised in that it is capable of reacting *in vivo* with aminoglycans. Optionally said sequence is derived from a protein of human origin.

[Suite sur la page suivante]



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 6 septembre 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet une séquence d'acides aminés présentant la capacité de faciliter la pénétration d'une substance d'intérêt à l'intérieur des cellules et/ou des noyaux cellulaires, caractérisée en ce qu'elle est capable de réagir *in vivo* avec les aminoglycanes. Eventuellement ladite séquence est issue d'une protéine d'origine humaine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 01/00613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/87	C07K14/775	A61K47/48	A61K48/00	C07K14/47
C07K16/18	C07K19/00			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 56938 A (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE) 17 December 1998 (1998-12-17)	1-10, 13-15, 17-22, 46-48, 52-55 23-45,49
Y	abstract page 1, line 9 - line 14 page 4, line 1 - line 11 page 5, line 3 - line 24 page 6, line 4 - line 11 page 7, line 13 - line 20 page 8, line 5 - line 12 page 8, line 21 -page 9, line 10 page 12, line 1 - line 11 page 13, line 21 -page 16, line 19 page 53, line 26 -page 64, line 27 page 81 -page 82; example 9 page 84 -page 86; example 11 SEQ ID NO: 166	-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 2001

Date of mailing of the international search report

06.2.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuchs, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	national Application No
PCT/FR 01/00613	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>page 181 * page 223; revendications 1,2,4-6,11,13,14,16,20,34,35,40,41,44-48,5 3,56-58,64-66 *</p> <p>-& GUEVARA JR., J.G. ET AL.: "Nucleic Acid-Binding Properties of Low-Density Lipoproteins: LDL as a Natural Gene Vector" JOURNAL OF PROTEIN CHEMISTRY, vol. 18, no. 8, November 1999 (1999-11), pages 845-857, XP000926097</p>	1-10,13, 17-19, 21,22, 46-48
A	<p>abstract</p> <p>page 846, column 1, line 40 -column 2, line 21 page 848, column 2, line 52 -page 849, column 1, line 52 page 849, column 2, line 6 - line 13 page 851, column 1, line 4 - line 7 page 854, column 2, line 1 -page 856, column 2, line 6 page 855; figure 7</p> <p>---</p>	11,12, 14-16, 20,56, 57,60
A	<p>WEISGRABER, K.H. & RALL, S.C. JR.: "Human Apolipoprotein B-100 Heparin-binding Sites" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 262, no. 23, 15 August 1987 (1987-08-15), pages 11097-11103, XP002186291 the whole document</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>DATABASE MEDLINE [Online] April 1999 (1999-04) OHTA, H. ET AL.: "Internalization of human extracellular-superoxide dismutase by bovine aortic endothelial cells" Database accession no. 94274140 XP002186296 the whole document</p> <p>---</p>	1-7,9-19
A	<p>WO 91 04315 A (SYMBICOM AKTIEBOLAG) 4 April 1991 (1991-04-04) abstract</p> <p>page 2, line 17 -page 6, line 30 page 9, line 23 -page 20, line 3 page 25, line 23 -page 29, line 11 page 49, line 29 -page 51, line 13 page 62 -page 65; example 1 page 68 -page 72; example 4 page 81 -page 87; claims 1-27</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-7,9-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 01/00613

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 08274 A (PRIZM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 March 1996 (1996-03-21)	1-7,9, 10,14, 17-22, 46-55
Y	abstract page 2, line 12 -page 3, line 28 page 4, line 4 -page 7, line 24 page 9, line 14 -page 69, line 2 page 84 -page 98; examples 4-10 SEQ ID NO: 3 page 104 page 157 -page 161; claims 1-38 ---	23-45
X	MESRI, E.A. ET AL.: "The heparin-binding domain of heparin-binding EGF-like growth factor can target Pseudomonas exotoxin to kill cells exclusively through heparan sulfate proteoglycans" JOURNAL OF CELL SCIENCE, vol. 107, no. 9, September 1994 (1994-09), pages 2599-2608, XP002186292	1-7,9, 10,14, 15, 17-19, 21,22, 46,47, 52,53
Y	abstract page 2599, column 1, line 13 -page 2600, column 1, line 4 page 2600, column 1, line 36 - line 55 page 2602, column 2, line 18 -page 2607, column 1, line 35; tables 2,3 ---	23-45
A	XU, G. ET AL.: "Interaction of heparin with synthetic peptides corresponding to the C-terminal domain of intestinal mucins" GLYCOCONJUGATE JOURNAL, vol. 13, no. 1, February 1996 (1996-02), pages 81-90, XP001042193 cited in the application abstract page 81, column 2, line 7 -page 82, column 1, line 49 peptide F13-15 page 82, column 2, line 27 - line 29 page 87, column 2, line 45 -page 89, column 1, line 29 ---	1-7,9-16
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	national Application No
PCT/FR 01/00613	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMARA, A. ET AL.: "Stromal Cell-derived Factor-1 alpha Associates with Heparan Sulfates through the First beta-Strand of the Chemokine" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 274, no. 34, 20 August 1999 (1999-08-20), pages 23916-23925, XP002186293 cited in the application abstract page 23916, column 2, line 30 -page 23917, column 1, line 23 page 23919, column 2, line 27 -page 23925, column 1, line 32 ---	1-7,9-16
A	OLOFSSON, A.M. ET AL.: "Heparin-binding protein targeted to mitochondrial compartments protects endothelial cells from apoptosis" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 104, no. 7, October 1999 (1999-10), pages 885-894, XP002186294 abstract page 886, column 1, line 14 - line 33 page 889, column 1, line 45 -page 891, column 1, line 7 page 892, column 2, line 23 -page 893, column 1 -& DATABASE EMBL, HEIDELBERG, RFA [Online] 1 February 1991 (1991-02-01) POHL, J. ET AL.: "AZUROCIDIN PRECURSOR (CATIONIC ANTIMICROBIAL PROTEIN CAP37) (HEPARIN-BINDING PROTEIN) (HBP)" retrieved from HOMO SAPIENS Database accession no. P20160 XP002186297 the whole document ---	1-7,9-19
Y	WO 99 07414 A (INSTITUT PASTEUR; UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application abstract page 8, line 20 - line 23 page 56; claim 19 ---	23-45,49
A	MARGALIT, H. ET AL.: "Comparative Analysis of Structurally Defined Heparin Binding Sequences Reveals a Distinct Spatial Distribution of Basic Residues" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 268, no. 26, 15 September 1993 (1993-09-15), pages 19228-19231, XP002186295 the whole document -----	50,51
A		1-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 01/00613

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplementary sheet

After review pursuant to PCT Rule 40.2 no additional fee to be refunded

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-60; inventions 1, 6, 7, 10, 13, 14 searched

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims 1-7, 9-57, 60 (partly) and 8 (completely)

Amino acid sequences exhibiting the capacity to facilitate penetration of a substance of interest inside cells/ cell nuclei reacting in vivo with aminoglycans, amino acid sequences exhibiting the capacity to facilitate penetration of a substance of interest inside cells/cell nuclei reacting with aminoglycans being derived from a protein of human origin, said amino acid sequence comprising at least a group of amino acids of formula:

[XBBBXXBX]_n, [XBBXB_X]_n, [BBX_mYBBX_o]_n, [XBBXXBX]_n or [BXBB]_n (B = basic amino acid, X = non-basic amino acid, Y = direct bond to 1 to 20 amino acids, n = integer between 1 and 10, m and o = integers between 0 and 5), said amino acid sequence which is one of SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 13, 16 and 23, said amino acid sequence comprising at least two domains, one of those domains comprising an amino acid sequence of formula: XBBBXXBX, XBBXB_X, BBX_mYBBX_o, XBBXXBX or BXBB and the other of those domains comprising an amino acid sequence of said formula and an antibody fragment, association of said amino acid sequence with a substance of interest, use of said amino acid sequence for preparing a composition for transferring substances of interest into cells, vector for in vivo intracytoplasmic/intranuclear transfer comprising at least an amino acid sequence reacting with aminoglycans, said in vivo intracytoplasmic transfer vector comprising at least a sequence including 10 to 21 amino acids having at least 20% of amino acid residues of lysine residues and at least 50% of amino acid residues of basic amino acid residues, intracytoplasmic/intranuclear transfer vector comprising at least an amino acid sequence reacting with aminoglycans being derived from human lipoprotein B, eukaryotic cell comprising said amino acid sequence or said vector or is transfected by means of said vector, method for in vitro transfer of a substance of interest inside a cell using said amino acid sequence or said vector, biological, pharmaceutical, cosmetic, agri-food, diagnostic or marking composition comprising as active principle said vector or said cells, use of said composition for preparing corresponding products, diagnostic agent comprising said vector or said cells, diagnostic kit comprising said composition;

2. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 19, derived from the agrin protein of the extracellular matrix which regulates neuromuscular junction differentiation;

3. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SQ ID NO: 20, derived from the insulin growth factor binding protein;

4. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 21, derived from chain A of the platelet growth factor

5. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO:25, derived from the insulin-like growth factor-binding protein;

6. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 26, derived from the superoxide dismutase sequence;

7. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 30, derived form the epidermal growth factor (EGF) sequence ;

8. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 33, derived form the acid fibroblast growth factor (aFGF) sequence;

9. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 34, derived from the basic fibroblast growth factor (bFGF) sequence;

10. Claims: 1-7, 9-55, 58-60

Amino acid sequences exhibiting the capacity to facilitate penetration of a substance of interest inside cells/ cell nuclei reacting in vivo with aminoglycans, amino acid sequences exhibiting the capacity to facilitate penetration of a substance of interest inside cells/cell nuclei reacting with aminoglycans being derived from a protein of human origin, said amino acid sequence comprising at least a group of amino acids of formula:

[XBBBXXBX]_n, [XBBXB_mX]_n, [BBX_mYBBX_o]_n, [XBBXXBX]_n or [BXBB]_n (B = basic amino acid, X = non-basic amino acid, Y = direct bond to 1 to 20 amino acids, n = integer between 1 and 10, m and o = integers between 0 and 5), said amino acid sequence which is one of SEQ ID NOS: 35, said amino acid sequence comprising at least two domains, one of those domains comprising an amino acid sequence of formula:

XBBBXXBX, XBBXBX, BBXmYBBXo, XBBXXBX or BXBB and the other of those domains comprising an amino acid sequence of said formula and an antibody fragment, association of said amino acid sequence with a substance of interest, use of said amino acid sequence for preparing a composition for transferring substances of interest into cells, vector for in vivo intracytoplasmic/intranuclear transfer comprising at least an amino acid sequence reacting with aminoglycans, said in vivo intracytoplasmic transfer vector comprising at least a sequence including 14 amino acids having at least 35% of amino acid residues of basic amino acid residues and not containing lysine residues and at least 50% of amino acid residues of basic amino acids, intracytoplasmic/intranuclear transfer vector comprising at least an amino acid sequence reacting with aminoglycans being derived from human intestinal mucin, eukaryotic cell comprising said amino acid sequence or said vector or is transfected by means of said vector, method for in vitro transfer of a substance of interest inside a cell using said amino acid sequence or said vector, biological, pharmaceutical, cosmetic, agri-food, diagnostic or marking composition comprising as active principle said vector or said cells, use of said composition for preparing corresponding products, diagnostic agent comprising said vector or said cells, diagnostic kit comprising said composition;

11. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 36, derived from the gamma interferon sequence;

12. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SQ ID NO: 37, derived from the interleukin 12 subunit p40 sequence;

13. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO: 38, derived from the sequence of the 1 alpha factor derived from the stromal cells;

14. Claims: 1-7, 9-57, 60 (partly)

idem as for subject matter 1 but limited to SEQ ID NO:39, derived from heparin binding protein sequence (CAP37);

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 01/00613

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9856938	A	17-12-1998	AU WO	8140198 A 9856938 A1		30-12-1998 17-12-1998
WO 9104315	A	04-04-1991	AT AU DE WO EP US	146219 T 6444190 A 69029406 D1 9104315 A1 0593435 A1 5366729 A		15-12-1996 18-04-1991 23-01-1997 04-04-1991 27-04-1994 22-11-1994
WO 9608274	A	21-03-1996	AU WO US AU AU AU CA EP JP WO WO	3724495 A 9608274 A2 6037329 A 3374795 A 710309 B2 5862896 A 2221269 A1 0833665 A1 11505805 T 9606641 A1 9636362 A1		29-03-1996 21-03-1996 14-03-2000 22-03-1996 16-09-1999 29-11-1996 21-11-1996 08-04-1998 25-05-1999 07-03-1996 21-11-1996
WO 9907414	A	18-02-1999	FR AU EP WO JP	2766826 A1 8988098 A 1001815 A1 9907414 A1 2001513335 T		05-02-1999 01-03-1999 24-05-2000 18-02-1999 04-09-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No		
PCT/FR 01/00613		

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C12N15/87	C07K14/775	A61K47/48	A61K48/00	C07K14/47
	C07K16/18		C07K19/00		

Salon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 56938 A (Baylor College of Medicine) 17 décembre 1998 (1998-12-17)	1-10, 13-15, 17-22, 46-48, 52-55 23-45, 49
Y	abrégé page 1, ligne 9 - ligne 14 page 4, ligne 1 - ligne 11 page 5, ligne 3 - ligne 24 page 6, ligne 4 - ligne 11 page 7, ligne 13 - ligne 20 page 8, ligne 5 - ligne 12 page 8, ligne 21 - page 9, ligne 10 page 12, ligne 1 - ligne 11 page 13, ligne 21 - page 16, ligne 19 page 53, ligne 26 - page 64, ligne 27 page 81 - page 82; exemple 9 page 84 - page 86; exemple 11 SEQ ID NO: 166	-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 décembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.2.02

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuchs, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No PCT/FR 01/00613

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	page 181 * page 223; revendications 1,2,4-6,11,13,14,16,20,34,35,40,41,44-48,5 3,56-58,64-66 * -& GUEVARA JR., J.G. ET AL.: "Nucleic Acid-Binding Properties of Low-Density Lipoproteins: LDL as a Natural Gene Vector" JOURNAL OF PROTEIN CHEMISTRY, vol. 18, no. 8, novembre 1999 (1999-11), pages 845-857, XP000926097 abrégé	1-10,13, 17-19, 21,22, 46-48
A	page 846, colonne 1, ligne 40 -colonne 2, ligne 21 page 848, colonne 2, ligne 52 -page 849, colonne 1, ligne 52 page 849, colonne 2, ligne 6 - ligne 13 page 851, colonne 1, ligne 4 - ligne 7 page 854, colonne 2, ligne 1 -page 856, colonne 2, ligne 6 page 855; figure 7 --- WEISGRABER, K.H. & RALL, S.C. JR.: "Human Apolipoprotein B-100 Heparin-binding Sites" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 262, no. 23, 15 août 1987 (1987-08-15), pages 11097-11103, XP002186291 Le document en entier.	11,12, 14-16, 20,56, 57,60 1-16
A	DATABASE MEDLINE [en ligne] avril 1999 (1999-04) OHTA, H. ET AL.: "Internalization of human extracellular-superoxide dismutase by bovine aortic endothelial cells" Database accession no. 94274140 XP002186296 Le document en entier --- WO 91 04315 A (SYMBICOM AKTIEBOLAG) 4 avril 1991 (1991-04-04) abrégé page 2, ligne 17 -page 6, ligne 30 page 9, ligne 23 -page 20, ligne 3 page 25, ligne 23 -page 29, ligne 11 page 49, ligne 29 -page 51, ligne 13 page 62 -page 65; exemple 1 page 68 -page 72; exemple 4 page 81 -page 87; revendications 1-27 --- -/-/	1-7,9-19 1-7,9-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 01/00613

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 08274 A (PRIZM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 mars 1996 (1996-03-21)	1-7,9, 10,14, 17-22, 46-55 23-45
Y	abrégé page 2, ligne 12 -page 3, ligne 28 page 4, ligne 4 -page 7, ligne 24 page 9, ligne 14 -page 69, ligne 2 page 84 -page 98; exemples 4-10 SEQ ID NO: 3 page 104 page 157 -page 161; revendications 1-38 ---	
X	MESRI, E.A. ET AL.: "The heparin-binding domain of heparin-binding EGF-like growth factor can target Pseudomonas exotoxin to kill cells exclusively through heparan sulfate proteoglycans" JOURNAL OF CELL SCIENCE, vol. 107, no. 9, septembre 1994 (1994-09), pages 2599-2608, XP002186292	1-7,9, 10,14, 15, 17-19, 21,22, 46,47, 52,53
Y	abrégé page 2599, colonne 1, ligne 13 -page 2600, colonne 1, ligne 4 page 2600, colonne 1, ligne 36 - ligne 55 page 2602, colonne 2, ligne 18 -page 2607, colonne 1, ligne 35; tableaux 2,3 ---	23-45
A	XU, G. ET AL.: "Interaction of heparin with synthetic peptides corresponding to the C-terminal domain of intestinal mucins" GLYCOCONJUGATE JOURNAL, vol. 13, no. 1, février 1996 (1996-02), pages 81-90, XP001042193 cité dans la demande abrégé page 81, colonne 2, ligne 7 -page 82, colonne 1, ligne 49 peptide F13-15 page 82, colonne 2, ligne 27 - ligne 29 page 87, colonne 2, ligne 45 -page 89, colonne 1, ligne 29 --- -/-	1-7,9-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No PCT/FR 01/00613

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>AMARA, A. ET AL.: "Stromal Cell-derived Factor-1 alpha Associates with Heparan Sulfates through the First beta-Strand of the Chemokine" <i>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY</i>, vol. 274, no. 34, 20 août 1999 (1999-08-20), pages 23916-23925, XP002186293 cité dans la demande abrégé page 23916, colonne 2, ligne 30 -page 23917, colonne 1, ligne 23 page 23919, colonne 2, ligne 27 -page 23925, colonne 1, ligne 32</p> <p>---</p>	1-7,9-16
A	<p>OLOFSSON, A.M. ET AL.: "Heparin-binding protein targeted to mitochondrial compartments protects endothelial cells from apoptosis" <i>JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION</i>, vol. 104, no. 7, octobre 1999 (1999-10), pages 885-894, XP002186294 abrégé page 886, colonne 1, ligne 14 - ligne 33 page 889, colonne 1, ligne 45 -page 891, colonne 1, ligne 7 page 892, colonne 2, ligne 23 -page 893, colonne 1</p>	1-7,9-19
A	<p>-& DATABASE EMBL, HEIDELBERG, RFA [en ligne] 1 février 1991 (1991-02-01) POHL, J. ET AL.: "AZUROCIDIN PRECURSOR (CATIONIC ANTIMICROBIAL PROTEIN CAP37) (HEPARIN-BINDING PROTEIN) (HBP)" retrieved from HOMO SAPIENS Database accession no. P20160 XP002186297 Le document en entier</p> <p>---</p>	1-7,9-16
Y	<p>WO 99 07414 A (INSTITUT PASTEUR; UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE) 18 février 1999 (1999-02-18) cité dans la demande abrégé</p>	23-45,49
A	<p>page 8, ligne 20 - ligne 23 page 56; revendication 19</p> <p>---</p>	50,51
A	<p>MARGALIT, H. ET AL.: "Comparative Analysis of Structurally Defined Heparin Binding Sequences Reveals a Distinct Spatial Distribution of Basic Residues" <i>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY</i>, vol. 268, no. 26, 15 septembre 1993 (1993-09-15), pages 19228-19231, XP002186295 Le document en entier</p> <p>-----</p>	1-60

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 01/00613

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

Après réexamen selon la Règle 40.2(e) PCT,
aucune taxe additionnelle n'est à rembourser.

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
1-60; inventions 1, 6, 7, 10, 13, 14 searched

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60 et complètement 8

Séquence d'acides aminés (aa) présentant la capacité de faciliter la pénétration d'une substance d'intérêt à l'intérieur des cellules/noyaux cellulaires réagissant in vivo avec les aminoglycane, séquence d'aa présentant la capacité de faciliter la pénétration d'une substance d'intérêt à l'intérieur des cellules/noyaux cellulaires réagissant avec les aminoglycane étant issue d'une protéine d'origine humaine, ladite séquence d'aa étant issue de la lipoprotéine B humaine, ladite séquence d'aa comportant au moins un groupe d'aa de formule: [XBBBXXBX]_n, [XBBXBX]_n, [BBXmYBBXo]_n, [XBBXXBX]_n ou [BXBB]_n (B= aa basique, X= aa non basique, Y= liaison directe ou 1 à 20 aa, n= nombre entier compris entre 1 et 10, m et o = nombres entiers compris entre 0 et 5), ladite séquence d'aa qui est l'une des SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 13, 16 et 23, ladite séquence d'aa comprenant au moins deux domaines, l'un de ces domaines comprenant la séquence d'aa de formule: XBBBXXBX, XBBXBX, BBXmYBBXo, XBBXXBX ou BXBB et l'autre des ces domaines comprenant une séquence d'aa de ladite formule et un fragment d'anticorps, association de ladite séquence d'aa avec une substance d'intérêt, utilisation de ladite séquence d'aa pour la préparation d'une composition destinée au transfert de substances d'intérêt dans des cellules, vecteur de transfert in vivo intracytoplasmique/intranucléaire comportant au moins une séquence d'aa réagissant avec les aminoglycane, ledit vecteur de transfert in vivo intracytoplasmique comportant au moins une séquence d'aa comprenant 10 à 21 aa ayant au moins 20% des résidus d'aa de résidus lysine et au moins 50% des résidus d'aa de résidus d'aa basiques, vecteur de transfert intracytoplasmique/intranucléaire comportant au moins une séquence d'aa réagissant avec les aminoglycane étant issue de la lipoprotéine B humaine, cellule eucaryote comprenant ladite séquence d'aa ou ledit vecteur ou est transfectée au moyen dudit vecteur, procédé de transfert in vitro d'une substance d'intérêt à l'intérieur d'une cellule employant ladite séquence d'aa ou ledit vecteur, composition biologique, pharmaceutique, cosmétique, agro-alimentaire, de diagnostic ou de traçage comprenant comme principe actif ledit vecteur ou lesdites cellules, utilisation de ladite composition pour la préparation de produits correspondants, agent de diagnostic comprenant ledit vecteur ou lesdites cellules, kit de diagnostic comprenant ladite composition;

2. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 19, issue de l'agrine protéine de la matrice extracellulaire qui régule la

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

différenciation de la jonction neuromusculaire;

3. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 20, issue de "l'insulin growth factor binding protein";

4. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 21, issue de la chaîne A du facteur de croissance des plaquettes;

5. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 25, issue de "l'insulin-like growth factor-binding protein";

6. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 26, issue de la séquence de la superoxyde dismutase;

7. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 30, issue de la séquence du facteur de croissance des cellules épidermiques (EGF);

8. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 33, issue de la séquence du facteur acide de croissance des fibroblastes (aFGF);

9. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 34, issue de la séquence du facteur basique de croissance des fibroblastes (bFGF);

10. revendications: partiellement 1-7, 9-55, 58-60

séquence d'acides aminés (aa) présentant la capacité de faciliter la pénétration d'une substance d'intérêt à l'intérieur des cellules/noyaux cellulaires réagissant *in vivo* avec les aminoglycanes, séquence d'aa présentant la capacité de faciliter la pénétration d'une substance

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

d'intérêt à l'intérieur des cellules/noyaux cellulaires réagissant avec les aminoglycane étant issue d'une protéine d'origine humaine, ladite séquence d'aa comportant au moins un groupe d'aa de formule: [XBBBXXBX]_n, [XBBXBX]_n, [BBX_mYBBX_o]_n, [XBBXXBX]_n ou [BXBB]_n (B= aa basique, X= aa non basique, Y= liaison directe ou 1 à 20 aa, n= nombre entier compris entre 1 et 10, m et o = nombres entiers compris entre 0 et 5), ladite séquence d'aa qui est la SEQ ID NO: 35, ladite séquence d'aa comprenant au moins deux domaines, l'un de ces domaines comprenant la séquence d'aa de formule: XBBBXXBX, XBBXBX, BBX_mYBBX_o, XBBXXBX ou BXBB et l'autre des ces domaines comprenant une séquence d'aa de ladite formule et un fragment d'anticorps, association de ladite séquence d'aa avec une substance d'intérêt, utilisation de ladite séquence d'aa pour la préparation d'une composition destinée au transfert de substances d'intérêt dans des cellules, vecteur de transfert *in vivo* intracytoplasmique/intranucléaire comportant au moins une séquence d'aa réagissant avec les aminoglycane, ledit vecteur de transfert *in vivo* intranucléaire comportant au moins une séquence d'aa comprenant au moins 14 aa ayant au moins 35% des résidus d'aa de résidus d'aa basiques et ne contenant pas de résidus lysine, vecteur de transfert intracytoplasmique/intranucléaire comportant au moins une séquence d'aa réagissant avec les aminoglycane étant issue des mucines intestinales humaines, cellule eucaryote comprenant ladite séquence d'aa ou ledit vecteur ou est transfectée au moyen dudit vecteur, procédé de transfert *in vitro* d'une substance d'intérêt à l'intérieur d'une cellule employant ladite séquence d'aa ou ledit vecteur, composition biologique, pharmaceutique, cosmétique, agro-alimentaire, de diagnostic ou de traçage comprenant comme principe actif ledit vecteur ou lesdites cellules, utilisation de ladite composition pour la préparation de produits correspondants, agent de diagnostic comprenant ledit vecteur ou lesdites cellules, kit de diagnostic comprenant ladite composition;

11. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 36, issue de la séquence de l'interféron gamma;

12. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 37, issue de la séquence de la sous-unité p40 de l'interleukine 12;

13. revendications: partiellement 1-7, 9-57, 60

idem sujet 1 mais limité à SEQ ID NO: 38, issue de la séquence du facteur lalpha dérivé des cellules stromales;

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

14. revendications: partiellement 1-7, 9-55, 58-60

idem sujet 10 mais limité à SEQ ID NO: 39, issue de la
séquence de "l'heparin binding protein" (CAP37);

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

					Internationale No PCT/FR 01/00613
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication	
WO 9856938	A 17-12-1998	AU WO	8140198 A 9856938 A1	30-12-1998 17-12-1998	
WO 9104315	A 04-04-1991	AT AU DE WO EP US	146219 T 6444190 A 69029406 D1 9104315 A1 0593435 A1 5366729 A	15-12-1996 18-04-1991 23-01-1997 04-04-1991 27-04-1994 22-11-1994	
WO 9608274	A 21-03-1996	AU WO US AU AU AU CA EP JP WO WO	3724495 A 9608274 A2 6037329 A 3374795 A 710309 B2 5862896 A 2221269 A1 0833665 A1 11505805 T 9606641 A1 9636362 A1	29-03-1996 21-03-1996 14-03-2000 22-03-1996 16-09-1999 29-11-1996 21-11-1996 08-04-1998 25-05-1999 07-03-1996 21-11-1996	
WO 9907414	A 18-02-1999	FR AU EP WO JP	2766826 A1 8988098 A 1001815 A1 9907414 A1 2001513335 T	05-02-1999 01-03-1999 24-05-2000 18-02-1999 04-09-2001	